T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE NANCY

pour obtenir le

GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

JEAN-FRANCOIS MOUCHARD
Ingénieur E. N. S. I. C.

Première Thèse

DESAMINATION NITREUSE D'AMINES TRITERPENIQUES

Deuxième Thèse

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Soutenues le 1er Février 1969 devant la Commission d'Examen

MM. J. NEEL ..... Président.

J. LEVISALLES ....
J.F. BIELLMANN ... Examinateurs.
H. CHRISTOL .....

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

https://archive.org/details/IA41551920_0016

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1970, n° 2, p. 678

N° 117. — Stéréochimie.

XXXVI (*). — Réactions d'élimination.

V (**) — Désamination nitreuse des amino-3 diméthyl-4,4 (5α) cholestanes,

par Jacques Levisalles et Jean-François Mouchard (***).

(Laboratoire de chimie organique (****), Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, 54-Nancy.)

(*Manuscrit reçu le* 5.9.69.)

On décrit la préparation des deux amino-3 diméthyl-4,4 (5α) cholestanes épimères **6a** et **7a**, ainsi que celles de quelques dérivés, deutériés de façon stéréospécifique. La désamination nitreuse, protique et aprotique de ces amines conduit à des produits de substitution et d'élimination variés, ayant ou non un squelette réarrangé. L'oléfine **18**, qui se forme sans transposition, résulte d'une élimination stéspécifiquement *syn* à partir de l'amine équatoriale **7a**, et stéréosélectivement *syn* (75 %) à partir de l'amine axiale **6a**.

La formation de l'oléfine **18** résulte probablement d'une réaction électrocyclique à 6 centres, bien que l'intervention d'un carbène ne soit pas totalement exclue. L'ensemble des produits est explicable par l'intervention de trois types d'intermédiaires distincts : des hydroxy-azoïques covalents, des paires d'ions renfermant des ions diazoniums et des paires d'ions renfermant des ions carboniums.

L'emploi d'un système représenté par la formule **1** présente de nombreux avantages pour l'étude des réactions nucléophiles d'élimination :

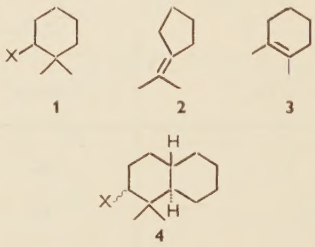
a) le caractère néo-pentylique du carbone portant le groupe nucléofuge X exclut l'intervention de substitution bimoléculaire;

b) l'intervention de carbocations peut être décelée par la formation de produits renfermant un squelette réarrangé, comme **2** ou **3**;

c) la direction de l'élimination sans réarrangement est unique et la stéréochimie de cette élimination peut être étudiée très facilement;

d) la conformation des états de transition et intermédiaires possibles peut être prévue grâce aux progrès considérables qu'a faits l'analyse conformationnelle du cyclohexane.

L'inclusion du système **1** dans un enchaînement *trans*-décalinique tel que **4** permet de réduire plus encore les ambiguïtés conformationnelles, et simplifie par conséquent les interprétations.

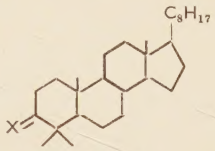


Il est donc bien compréhensible que des composés présentant une ressemblance avec le système **4** aient été très étudiés récemment. Comme ce système **4** se retrouve presque exactement dans les dérivés des stéroïdes et des triterpènes, et que ces dérivés constituent des substances souvent plus directement accessibles que les dérivés décaliniques, qui doivent être faits par synthèse, c'est surtout les stéroïdes et les triterpènes que l'on a utilisés (3).

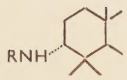
Depuis plusieurs années, les dérivés du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane analogues à **4** ont été étudiés dans ce laboratoire, en raison de la facilité de leur préparation à partir du cholestérol. Les études antérieures portaient essentiellement sur les produits où le nucléofuge X est lié au reste de la molécule par un atome d'oxygène (X = OTs), et sont actuellement poursuivies pour étudier l'effet des solvants (2, 4-7). Les premiers résultats mettent clairement

(*) Stéréochimie XXXV réf. (1).
(**) Réactions d'élimination IV réf. (2).
(***) Ce travail fait partie de la thèse de doctorat ès sciences physiques de J. F. Mouchard (Nancy, 1968, n° 69-311).
(****) Équipe de Recherche associée au CNRS.

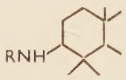
en évidence l'existence de paires d'ions, associant à un carbocation un anion oxygéné. Il était intéressant de créer les mêmes carbocations dans des conditions différentes, et le présent mémoire donne les résultats d'une étude où le nucléofuge X est lié au reste de la molécule par un atome d'azote (X = N = N — Y). Les substrats utilisés sont les amino-3 diméthyl-4,4 (5 α) cholestane et leurs dérivés deutériés en C-2.



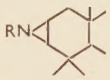
a X = O
b X = N — OH
c X = N — OAc
d X = N_2
e X = N — NHTs



6



7



8

a) R = H; b) R = Ac; c) R = $COOCH_2Ph$.

Préparation des amines.

La réduction catalytique (8) de l'oxime **5 b** de la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **5 a** (9) fournit essentiellement l'amino-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane **6 a**, caractérisée sous forme de dérivé acétylé **6 b** et de dérivé benzyloxycarbonylé **6 c**. Le caractère axial de l'azote découle du spectre de RMN de l'acétamide **6 b** (tableau I). Compte tenu du couplage (10 Hz) entre le proton sur l'azote et le proton en C-3, ce dernier proton doit être couplé avec les protons en C-2 avec une constante globale $J_1 + J_2$ de 4 Hz environ, ce qui n'est compatible qu'avec un proton équatorial (β) en C-3, et l'azote doit donc être axial. Cette attribution est d'ailleurs recoupée par le spectre de RMN du dérivé **6 c** (cf. tableau I).

La réduction de l'oxime **5 b** par le sodium en présence d'un alcool ou par l'aluminohydrure de lithium ne donne pas de rendements satisfaisants en amine épimère **7 a**. En revanche, la réduction de l'oxime **5 b** par l'aluminohydrure de lithium en présence de chlorure d'aluminium (cf. 10) conduit à un mélange des amines **6 a** et **7 a**, accompagnées de l'aziridine **8 a**.

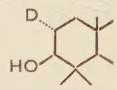
Ce mélange peut être fractionné de plusieurs façons :

a) l'acétylation fournit le mélange des trois amides **6 b**, **7 b** et **8 b**. Toutefois, ces amides n'ont pu être hydrolysés en amines de façon satisfaisante;

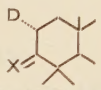
b) le traitement par le chloroformiate de benzyle fournit les uréthannes **6 c**, **7 c** et **8 c**, qui sont séparables par chromatographie, et qui peuvent être hydrogénolysés en amines correspondantes;

c) la chromatographie de partage entre *n*-butyl-amine et éther de pétrole, sur gel de silice, permet également une bonne séparation des amines; toutefois, cette technique est assez difficile à mettre en œuvre, et la séparation par l'intermédiaire des carbamates est préférable.

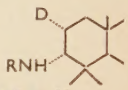
Le caractère équatorial de l'azote dans l'amine **7 a** résulte des spectres de RMN de ses dérivés **7 c** et surtout **7 b** (tableau I) : dans ce dernier, compte tenu du couplage entre le proton en C-3 et le proton sur l'azote (10 Hz), le couplage global entre le proton en C-3 et les protons en C-2 est $J_1 + J_2 = 15$ Hz, ce qui est en accord avec le caractère axial du proton en C-3, et donc avec le cacaractère équatorial de l'azote. La comparaison avec l'amide **6 b** achève d'identifier la stéréochimie de l'amide **7 b**.



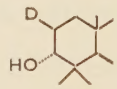
9



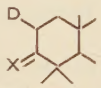
10a X = O
b X = NOH



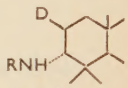
11a R = H
bR = Ac



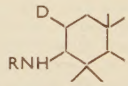
12



13a X = O
b X = NOH



14a R = H
b R = Ac
c R = $COOCH_2Ph$



15a R = H
b R = Ac
c R = $COOCH_2Ph$

TABLEAU I

Spectres de RMN des dérivés des amines (*).

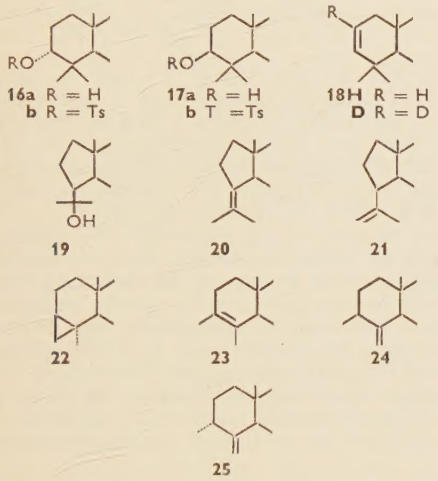
Structure	Formule	RMN
3α-NHAc	**6b**	1 H (sur N) à 5,09; d J = 10 1 H (sur C-3) à 3,85; m Γ = 14
3α-$NHCOOCH_2Ph$	**6c**	1 H (sur N) à 5,09; d J = 8 1 H (sur C-3) à 2,11; m Γ = 11
2α-D; 3α-NHAc	**11b**	1 H (sur N) à 5,77; d J = 9,5 1 H (sur C-3) à 3,80; d de d J_1 = 9,5; J_2 = 3,5
2β-D; 3α-NHAc	**14b**	1 H (sur N) à 5,76; d J = 10 1 H (sur C-3) à 3,80; d de d J_1 = 10; J_2 = 3,5
3β-NHAc	**7b**	1 H (sur N) à 5,62 (d ; J = 10) 1 H (sur C-3) à 3,65 (m; Γ = 25)
3β-$NHCOOCH_2Ph$	**7c**	1 H (sur N) à 4,60 (d ; J = 8) 1 H (sur C-3) à 2,37 (m; Γ = 16)
2β; 3β NAc	**8b**	2 H (sur C) à 3,47 (Γ = 16)

(*) Spectres relevés dans $CDCl_3$; déplacements chimiques en millionièmes par rapport au TMS; d doublet; m multiplet; Γ (en Hz) : largeur à mi-hauteur.

Préparation des amines deutériées.

La préparation de l'alcool deutérié **9** a été décrite antérieurement (6). Son oxydation en milieu tanponné fournit la cétone deutériée **10 a**. La réduction catalytique de l'oxime correspondante **10 b** fournit l'amine deutériée **11 a**, dont le dérivé acétylé **18 b** présente en RMN les signaux attendus (tableau I).

La préparation de l'alcool deutérié **12** a été décrite antérieurement (11). Son oxydation en milieu tamponné fournit la cétone deutériée **13 a**. La réduction catalytique de l'oxime correspondante **13 b** fournit l'amine deutériée **14 a**, dont le dérivé acétylé **14 b** présente en RMN les signaux attendus (tableau I). La réduction de l'oxime **13b** par le mélange aluminohydrure de lithium — chlorure d'aluminium fournit entre autres le mélange des amines **14 a** et **15 a**, dont le fractionnement se fait par l'intermédiaire des carbamates **14 c** et **15 c**. Les faibles quantités disponibles de l'amine **15 a** n'ont pas permis l'enregistrement de son spectre de RMN, mais on a vérifié que l'oxime **13 b** renfermait 0,93 atome de deutérium par mole, alors que l'amide **15 b** renferme 0,92 atome de deutérium par mole. Comme il a été prouvé par ailleurs (6) que l'oxydation de l'alcool **12** en cétone **13 a** ne touche pas à la stéréochimie de l'atome de deutérium, et que l'amide **14 b** a le spectre de RMN attendu, on peut considérer comme établie la stéréochimie de l'atome de deutérium dans l'amine **15 a**.



Désamination nitreuse des amines 6a et 7a.

Les amines **6 a** et **7 a** ont été désaminées à 50 °C dans des conditions protiques et aprotiques (cf. tableau II). Le produit brut de chaque réaction renferme des oléfines, des acétates et des alcools. Après séparation des oléfines, le mélange d'alcools et d'acétates a été réduit par l'aluminohydrure de lithium en mélange d'alcools qui a été fractionné par chromatographie. Cette technique ne fournit pas autant de renseignements que celle qui consisterait à examiner séparément alcools et acétates. Toutefois, les difficultés de séparation rencontrées avec le mélange d'alcools et la nature tertiaire de la plupart d'entre eux nécessitaient une simplification des méthodes de séparation, ce qui a conduit au mode opératoire employé.

Les résultats sont réunis dans le tableau II. La plupart des produits étaient connus, mais les hydrocarbures **24** et **25** étaient insuffisamment caractérisés et les hydrocarbures **21** et **22** étaient tout à fait inconnus.

L'ozonolyse (3) du mélange des hydrocarbures **24** et **25**, obtenu à partir de l'amine **6 a**, fournit un mélange des

TABLEAU II

Rendements en produits obtenus par désamination des amines **6a** *et* **7a** *et pourcentages* (en italiques) *calculés par rapport à l'ensemble des produits isolés.*

Amides et conditions	16a	17a	18a	19	20	21	22	23	24	25
Protiques (*) **6a**	19,5 *22*	12 *13,5*	18,5 *20,5*	12 *13,5*	6,5 *7*			9,5 *10,5*	7 *8*	4,5 *5*
Aprotiques (**) **6a**	8,5 *9*	8 *9*	23,5 *26*	16 *17,5*	5,5 *6*		2,5 *3*	3,5 *4*	14,5 *16*	8 *9*
Protiques (*) **7a**	24,5 *30*	14,5 *18*	traces	15 *19*	3,5 *4*	22,5 *28*		traces		
Aprotiques (**) **7a**	12 *14,5*	15,5 *19*	18 *21,5*	21 *25,5*	4 *5*	3,5 *4,5*			8 *10*	

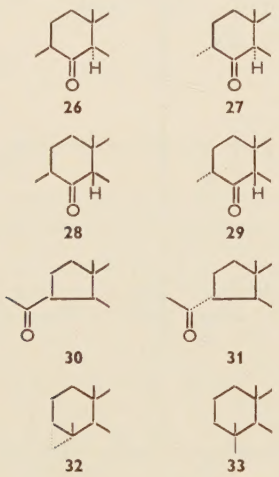
(*) Chloroforme — acide acétique (5-1 en poids) à 50 °C.
(**) Chloroforme + 1 molécule d'acide acétique par molécule d'amine à 50 °C.

TABLEAU III

Constantes physiques des cétones **26-29**.

Formules	% à l'équilibre	F °C	IR	UV	$[\alpha]_D$	DC
26	70	119-120	1 705	290 (38)	+ 28°	300 (— 1,00)
27	20	98-99	1 710	290 (44)	+ 37°	304 (— 1,90)
						295 (— 1,89)
28	8	79-80	1 705	292 (25)	+ 39°	300 (— 0,39)
29	4	125-126	1 708	286 (40)	22°	300 (— 1,18)

cétones **26** et **27**, qui peuvent être séparées et qui avaient déjà été décrites (5, 12). L'épimérisation en milieu alcalin de la cétone **26** donne un mélange séparable des quatre cétones **26-29**, dont les constantes physiques sont présentées dans le tableau III.



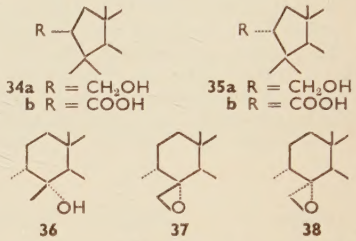
La réalité de l'existence de l'hydrocarbure **24** dans les mélanges réactionnels est attestée par les faits suivants :

a) dans le produit d'ozonolyse du mélange **24** + **25**, issu de l'amine **6 a**, le rapport **26**/**27** (2/1 environ) est différent du rapport à l'équilibre (3,5/1) ;

b) dans le produit d'ozonolyse du mélange **21** + **24**, issu de l'amine **7 a**, il n'y a pas trace de la cétone **27**, issue de **25**, mais la cétone **30** qui est issue de **21** et dont l'instabilité est bien connue (3), n'est en aucune façon accompagnée de son épimère stable **31** ; en d'autres termes, si la cétone **26** provenait de l'épimérisation de **27**, on aurait attendu aussi une épimérisation de la cétone **30** en cétone **31** : l'absence dans ce cas des cétones **27** et **31** tend à indiquer que les conditions d'ozonolyse ne sont pas épimérisantes, et que la présence de l'hydrocarbure **24** n'est pas basée sur la détection d'un dérivé accidentel (« artefact ») de son épimère **25**.

La structure de l'hydrocarbure **21** résulte de son ozonolyse qui fournit la cétone **30** déjà connue (3).

Le cyclopropane **22** n'était pas connu. L'intégration de son spectre de RMN entre 0,1 et 0,6 millionièmes indique la présence de trois protons cyclopropaniques, ce qui n'est compatible qu'avec la structure **22** ou son épimère **32**. L'hydrogénation catalytique donne l'hydrocarbure saturé **33**, ce qui est en accord avec la structure proposée. En revanche, il n'a pas été possible d'ouvrir le cycle par l'acide trifluoracétique deutérié, ce qui aurait permis une distinction entre **22** et **32**. Toutefois, en égard au mécanisme généralement admis pour les migrations de méthyles, la structure **22** est beaucoup plus probable que la structure **32** pour un produit dérivant de l'amine **6 a**. Par ailleurs, la structure **32** dériverait facilement de l'amine **7 a** ; or il n'y a pas d'hydrocarbure cyclopropanique détectable dans la désamination de l'amine **7 a** et il est logique de retenir la structure **22**.



Il convient de mentionner ici que la désamination *protique* de l'amine **7 a** donne à l'état de traces deux alcools, que l'on a pu identifier. L'alcool **34 a** est identifié au produit de réduction par l'aluminohydrure de lithium, de l'acide **34 b**, décrit antérieurement (13) [on a vérifié l'absence de l'alcool **35 a**, qui peut être obtenu par réduction de l'acide **35 b** décrit antérieurement (13)].

L'alcool **36** résulte de la réduction par l'aluminohydrure de lithium de l'époxyde **37**. Cet époxyde (prépondérant) est accompagné de l'époxyde **38** lors du traitement de l'oléfine **25** par un peracide. Le groupe méthyle C-19 se présente en RMN à 0,80 millionièmes pour **37** ; à 0,90 millionièmes pour **38**. Compte tenu de l'effet d'écran négatif (déblindant) d'un oxygène en position relative 1-3 diaxiale, il est logique d'attribuer la structure **38** à l'époxyde présentant le groupe méthyle à champ plus faible. La structure de l'alcool **36** en découle automatiquement.

Désamination nitreuse des amines deutériées.

Les résultats sont présentés dans le tableau IV. Pour l'amine **15 a**, seules les conditions aprotiques ont été utilisées, puisque les conditions protiques ne fournissent que des traces de l'oléfine **18 H**. Le dosage par spectrométrie de masse de l'oléfine **18** conduit à une erreur absolue de 5 % sur les teneurs en deutérium ainsi déterminées, ce qui entraîne les incertitudes indiquées dans le tableau IV sur les pourcentages d'élimination *syn*. Il est clair qu'on ne peut tirer de ces chiffres un effet isotopique, et que les différences entre conditions protiques et aprotiques ne sont pas significatives pour **11 a** et **14 a**.

On voit cependant que l'élimination *syn* prédomine nettement dans les réactions de l'amine axiale **6 a**, et que, dans la désamination nitreuse de l'amine équatoriale **15 a**, l'oléfine **18 H** se forme à l'exclusion complète, dans les limites des erreurs expérimentales, de l'oléfine deutériée **18 D**. On peut donc en conclure dans ce dernier cas que l'oléfine **18** se forme uniquement par élimination *syn*, ce qui recoupe les résultats qui ont été récemment signalés par Cohen et Danievski (14).

TABLEAU IV

Teneur en deutériun de quelques produits deutériés et pourcentages d'élimination syn.

Structure	Formule	Conditions de désamination	Teneur en deutérium en atome de D/molécule	Pourcentage d'élimination *syn*
2α-D; 3-N — OH	**10b**		0,79	
2α-D; 3α-NHAc	**11b**		0,80	
Δ-2	**18D**	Protiques	0,24	69 ± 7 %
		Aprotiques	0,15	80 ± 9 —
2β-D; 3α-OH	**12**		0,97	
2β-D; 3-NOH	**13b**		0,93	
2β-D; 3α-NHAc	**14b**		0,95	
Δ-2	**18D**	Protiques	0,75	79 ± 8 —
		Aprotiques	0,78	82 ± 9 —
2β-D; 3-NOH	**13b**		0,93	
2β-D; 3β-NHAc	**15b**		0,92	
Δ-2	**18D**	Aprotiques	0	97 ± 3 —

Discussion.

Les résultats les plus significatifs sont les suivants :

1) l'hydrocarbure non réarrangé **18** ne se forme pratiquement pas dans la désamination protique de l'amine **7 a**. Sa formation est stéréospécifiquement *syn* à partir de cette amine, dans les conditions aprotiques, et stéréosélectivement *syn* (75 % environ) à partir de l'amine **6 a**, dans toutes les conditions.

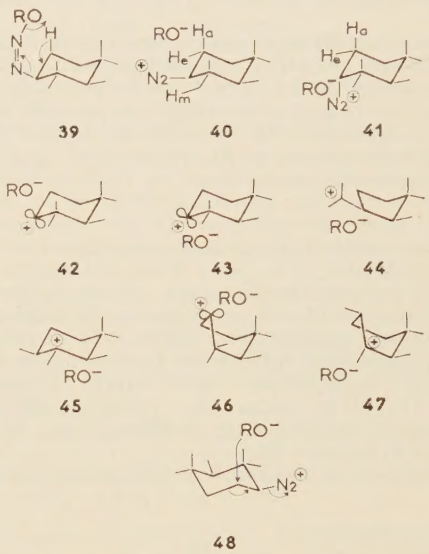
2) L'hydrocarbure **21**, qui n'apparaît qu'à l'état de traces dans la solvolyse du tosylate **17 b**, se forme uniquement à partir de l'amine équatoriale **7 a**, bien que l'hydrocarbure **20** et l'alcool **19** se retrouvent toujours dans les produits de réaction (dans des proportions relatives qui sont variables cependant).

3) L'hydrocarbure **23**, dont on sait qu'il se forme dans la solvolyse des tosylates **16 b** et **17 b**, n'accompagne ici ni l'hydrocarbure **24** ni l'alcool **16 a**, mais on le trouve toujours avec l'hydrocarbure **25**. En outre, les deux hydrocarbures **23** et **25** ne se forment pas à partir de l'amine équatoriale **7 a**, mais uniquement à partir de l'amine axiale **6 a** (alors qu'on prévoit que l'amine **7 a** pourrait les donner, à condition qu'existe un intermédiaire ayant une conformation bateau).

4) Comme cela avait été souligné dans des cas semblables, la proportion des oléfines est plus élevée dans les conditions aprotiques et également à partir de l'amine axiale **6 a**. En milieu protique, l'amine équatoriale **7 a** donne une proportion plus élevée d'inversion de configuration.

Le cas de l'amine équatoriale **7 a** sera discuté en premier, car il est beaucoup plus simple. On admettra, avec les nombreux auteurs qui se sont penchés sur la désamination nitreuse (cf. 15), que le premier intermédiaire à envisager est un hydroxy (ou acétoxy) diazoïque RO — N = N — R′ (cf. **39**). L'évolution de cet intermédiaire dépend considérablement du pouvoir solvatant du milieu, puisque l'hydrocarbure non réarrangé **18** ne se forme que dans les conditions aprotiques. Par ailleurs, le pouvoir solvatant du milieu a aussi une influence considérable sur la formation de l'hydrocarbure réarrangé **21** (cf. tableau II) : comme la somme des pourcentages de **18** et de **21** est pratiquement constante, quelles que soient les conditions, il est tentant de leur attribuer la même origine : la paire d'ions **40**, résultant de l'ionisation de R — O — N = N — R′; en milieu peu nucléophile, RO^- attaquerait Ha pour donner l'hydrocarbure **18** en milieu nucléophile une molécule d'acide acétique attaquerait Hm en même temps que se coupe la liaison C-3; N_2^+, et que migre la liaison C-4; C-5 pour donner l'hydrocarbure **21**.

Si un tel schéma rend bien compte de la formation de **21**,



il est plus difficile à employer pour celle de **18**, car on ne voit pas pourquoi RO^- n'attaquerait pas He aussi bien que Ha. Comme la réaction est stéréospécifique, on peut aussi penser que l'hydroxydiazoïque **39** peut être le siège d'une élimination à 6 centres, qui serait possible en milieu aprotique (non ionisant), mais qui n'aurait pas le temps de se faire en milieu protique (ionisant) avant l'ionisation **39** → **40**. Les constantes diélectriques des solvants employés étant sensiblement les mêmes dans les deux cas étudiés, il n'est pas possible d'opter pour l'une ou l'autre des deux possibilités.

On notera cependant que la paire d'ions **41**, qui doit intervenir dans le cas de l'amine épimère **6 a**, devrait être plus sélective (RO^- est plus près de He, *cis*), alors qu'en fait elle l'est moins (75 % d'élimination *syn* seulement). Par ailleurs, la diminution de sélectivité observée par Cohen et Daniewski (14) avec les décalylamines, lorsque la polarité du solvant croît dans des limites plus importantes, est aussi plutôt en faveur de l'élimination à 6 centres figurée sur **39**.

Une autre possibilité doit également être envisagée : l'intervention du carbène résultant de la décomposition thermique du diazoalcane **5 d** (16). Ce diazoalcane proviendrait de la réaction et pourrait perdre une molécule

$$H - \overset{|}{\underset{|}{C}} - N = N - OAc \rightarrow \rangle C = N_2 + HOAc \qquad [1]$$

d'azote pour donner le carbène en C-3. BIELLMANN et PETE (17) ont en effet montré que le traitement alcalin en milieu aprotique de la tosylhydrazone **5 e** (traitement qui fournit en principe le carbène) donne exclusivement l'oléfine **18** non réarrangée. Ils ont toutefois observé que, dans certains cas, le diazoalcane intermédiaire **5 d** pouvait être protoné par la tosylhydrazone restante **5 e** en donnant des produits provenant d'un cation. Comme l'acide acétique est un acide beaucoup plus fort que **5 d**, et qu'il se forme dans la réaction (1), il paraît douteux que le diazoalcane **5 d**, dans les conditions de la réaction, puisse fournir autre chose que des produits provenant d'un cation. Bien que cette possibilité d'un carbène soit douteuse, elle n'est pas absolument exclue par les faits, et d'autres expériences devront être faites pour l'exclure rigoureusement (notamment étude de la stéréosélectivité du passage **5 e** → **18**).

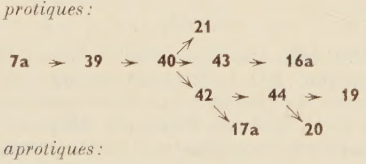
Les autres produits peuvent être expliqués simplement par une autre décomposition de la paire d'ions **39**, c'est-à-dire le départ d'azote. Ce départ d'azote fournit deux paires d'ions épimères **42** et **43**, sans qu'on puisse parler de carbocation libre, puisque le milieu n'est jamais dissociant. Par ailleurs, le fait que ces paires d'ions sont intimes ou écartées (solvent separated) ne peut être déterminé dans ce cas, puisque les acétates n'ont pas été séparés des alcools.

La paire d'ions **42** peut donner directement l'alcool **17 a** ou se réarranger en paire d'ions **44**, qui fournira l'alcool **19** et l'hydrocarbure **20**. La paire d'ions **43** peut donner directement l'alcool **16 a** ou se réarranger en paire d'ions **45** qui fournira l'hydrocarbure **24**. On notera que la paire d'ions **46**, isomère de conformation de **42**, n'intervient à peu près pas; elle doit représenter un système trop riche en énergie pour se former en quantité appréciable à partir de **42**. Il est néanmoins nécessaire qu'il y en ait une faible proportion pour rendre compte de la formation des traces de l'alcool **36** par l'intermédiaire de la paire d'ions réarrangée **47**.

Quant à l'alcool **34 a**, il paraît difficile d'admettre sa formation à partir de **42**, en raison de la faible stabilité du carbocation primaire. Par ailleurs, **42** se forme aussi dans la désamination nitreuse de l'amine axiale **6 a** *(vide infra)* sans qu'apparaisse pour autant d'alcool **34 a** (tableau II). Il se forme plus vraisemblablement par réarrangement synchrone de la paire d'ions **39**, comme indiqué sur la formule **48**.

L'ensemble de ces réactions est présenté sur le schéma 1.

Conditions protiques :



Conditions aprotiques :

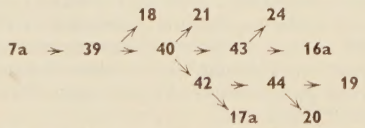
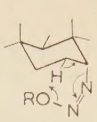


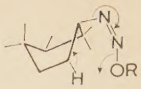
Schéma 1. — Désamination nitreuse de l'amine **7a**.

Il est maintenant possible de discuter le cas de l'amine **6a**. Si on tient compte de ce que certains intermédiaires sont communs, on doit s'attendre à ce que ces intermédiaires fournissent, dans des conditions identiques, les mêmes produits dans les mêmes proportions (± 1 à 2 % en valeur absolue en raison des erreurs expérimentales).

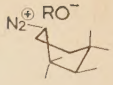
Le premier intermédiaire doit être l'hydroxy (ou acétoxy) diazoïque **49**. Pour les raisons exposées plus haut, on peut penser qu'il se décompose partiellement par un mécanisme à six centres pour donner l'hydrocarbure non réarrangé **18** par une élimination *syn* (en fournissant 75 % de cet hydrocarbure). Le fait que le pourcentage d'élimination *syn* ne varie pas (dans la limite des erreurs



49



50



51

52

53

54

expérimentales) quelles que soient les conditions, doit être attribué au volume appréciable du groupement

$$-N = N - OR,$$

et à l'effet réflexe des groupes méthyles (**18**) sur la face β de la molécule : la réaction d'élimination à 6 centres doit être accélérée, quelles que soient les conditions (*). On peut d'ailleurs imaginer à cette étape un équilibre conformationnel **49** ⇌ **50**.

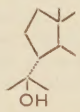
On peut également imaginer un tel équilibre à l'étape suivante : ionisation de **49** pour donner les paires d'ions **41** et **51**, isomères de conformation, ou ionisation de **49** en **41** et de **50** en **51**. La paire d'ions diazonium de conformations chaise **41** peut alors évoluer de trois façons.

a) Arrachement du proton H*a* en même temps que la liaison C-3; N_2^+ se rompt, ce qui fournit les 25 % restant de **18** par une élimination *anti*;

b) Migration du groupe méthyle axial, en même temps que la liaison C-3; N_2^+ se rompt, ce qui fournit la paire d'ions **52**; cette paire d'ions, par déprotonation (synchrone ou non) fournit les hydrocarbures **22** et **24** (en partie);

c) Perte de la molécule d'azote et formation des paires d'ions épimères **42** et **43**, qui évoluent comme précédemment.

On notera que les proportions relatives des composés **24** et **16 a** diffèrent de celles qui étaient obtenues dans le cas de l'amine **7 a**, ce qui impose **24** deux voies de formation différentes (à partir de **43** et de **52**). Il en va de même pour les composés **19** et **20**, ce qui impose aussi deux voies de formation pour **20**.



55

La paire d'ions diazonium **51** est nécessaire pour rendre compte de la formation de **20** ainsi que de **23** et de **25**. Par migration de la liaison C-5; C-4 vers C-3, en même temps que se rompt la liaison C-3; N_2^+, se forme la paire d'ions **53** qui permet de rendre compte de l'excès d'hydrocarbure **20** (**). Les conditions ne permettent pas

(*) On notera sur le tableau IV que la proportion d'élimination *syn* est un peu plus importante pour les conditions aprotiques, ce qui va dans le sens attendu, si l'on peut attacher une signification réelle aux différences indiquées.

En tout état de cause, il ne semble pas utile d'invoquer ici l'intervention du carbène.

(**) On notera cependant que l'imprécision des mesures de rendement et de pourcentage laisse ouverte la possibilité que **19** et **20** soient formés dans les proportions respectives suivantes, à partir de **6a** : 14 et 5 % (conditions protiques) et 18 et 4,5 % (conditions aprotiques), à partir de **7a** : 18 et 6 % (conditions protiques) et 25 et 6 % (conditions aprotiques). Les rapports **19**/**20** sont alors analogues pour des conditions analogues à partir des deux amines **6a** et **7a** et la nécessité d'un mécanisme spécial pour la formation de **20** disparaît.

Par ailleurs, on attendrait la formation de l'alcool **55** si le mécanisme spécial de formation de **20** entre effectivement en jeu. Cet alcool n'a pas pu être isolé, mais il n'est pas exclu qu'il se forme à l'état de traces.

de distinguer cette éventualité du départ de l'azote de **51** pour donner les paires d'ions épimères **54** et **46**. **54** peut évoluer vers **53** pour donner l'hydrocarbure **20**. **46** peut évoluer vers **47** pour donner les hydrocarbures **23** et **25**.

On remarquera que la paire d'ions **46** jouait un rôle très faible dans la désamination de **7 a**, car on ne gagnait pas d'énergie à inverser la conformation du cycle A dans les paires d'ions **40** ou **42**. Dans la désamination de **6 a**, la conformation *non chaise* est rendue nécessaire par l'effet reflexe dans la paire d'ions **41**, et permet de rendre compte des hydrocarbures **23** et **25**, à condition que la migration du méthyle 4 α soit plus rapide que l'inversion de conformation.

L'ensemble de ces réactions est présenté sur le schéma 2.

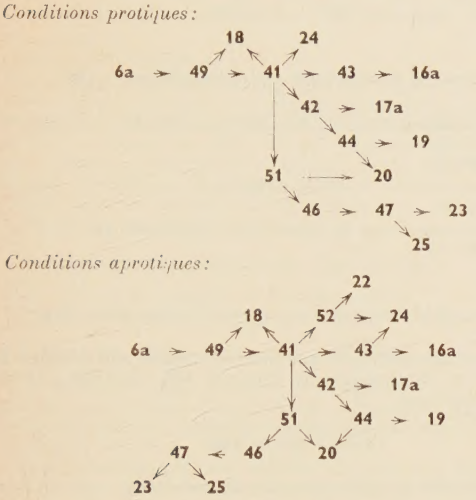


Schéma 2. — Désamination nitreuse de l'amine **6a**.

Conclusions.

De la discussion précédente, on peut tirer les conclusions suivantes :

1) La désamination nitreuse est une réaction beaucoup plus complexe et beaucoup moins stéréospécifique que la solvolyse d'un sulfonate; la formation des produits ne s'explique que par la formation de plusieurs intermédiaires successifs.

2) Le produit d'élimination sans réarrangement **18** se forme probablement à partir du premier intermédiaire covalent **39** ou **49**, par une réaction électrocyclique à 6 centres de stéréochimie *syn*; toutefois l'intervention d'un carbène n'est pas formellement exclue.

3) Le premier intermédiaire covalent **39** ou **49** peut s'ioniser en donnant des paires d'ions renfermant un ion diazonium, **40**, **41** ou **51**; ces paires d'ions conduisent stéréospécifiquement à la formation directe de produits tels que **18**, **21** et **22**.

4) Les paires d'ions **40**, **41** ou **51** peuvent aussi perdre une molécule d'azote en conduisant à des paires d'ions renfermant des ions carbonium. Ces nouvelles paires d'ions sont formées de façon non stéréospécifiques et évoluent vers la formation des autres produits.

5) La conformation du cation (diazonium ou carbonium) dans la paire d'ions a une influence sur la nature des produits qui en découlent.

Les auteurs tiennent à remercier le CERCHAR pour son aide matérielle (à J.F.M.), MM. Pete et Abad pour d'intéressantes discussions, MM. Ferrand (CERCHAR) et Wolff (Strasbourg) pour les spectres de masse, Mlles Munier, Henry et Krempp (Strasbourg) et MM. Granger et Canet (Nancy) pour certaines mesures spectroscopiques, et M. B. Reibel pour la préparation de produits de départ.

Partie expérimentale.

La méthode usuelle d'isolement et la présentation des mesures spectroscopiques sont indiquées dans la référence (2). Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Diméthyl-4,4 hydroxy imino-3 (5α)-cholestane **5b**.

On traite au reflux, sous atmosphère d'azote, une solution de cétone **5a** (10 g) (9) dans le méthanol (250 ml) par un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine (6 g) et d'acétate de sodium (6 g). Après 12 h, on isole le produit de la manière habituelle.

Le produit obtenu (10,2 g) est très difficile à recristalliser et les constantes physiques ont été déterminées sur le produit brut.

F = 206-207 °C; $[\alpha]_D = -48°$; ($c = 0,43$).

IR ($CHCl_3$) : 3 590 et 3 300 (large).

Acétate **5c** : on l'obtient par acétylation pyridinée et on recristallise dans l'acétate d'éthyle.

F = 132-133 °C; $[\alpha]_D = +7°$; ($c = 0,14$).

IR ($CHCl_3$) : 1 755, 1 615 et 925.

RMN ($COCl_3$) : 3 H à 2,05 (singulet).

Analyse $C_{31}H_{53}NO_2$:	Calc. % :	C 78,92	H 11,32	N 9,76
	Tr. :	79,24	11,34	9,42.

Diméthyl-4,4 amino-3α (5α)-cholestane **6a**.

On hydrogène une solution de l'oxime **5b** (5 g) dans l'acide acétique pur (100 ml) en présence d'oxyde de platine (1 g), pendant 12 h à 50 °C. On filtre le catalyseur, on évapore le solvant et on recristallise le *diméthyl-4,4 amino-3α (5α) cholestane* **6a** dans le mélange chloroforme/acétonitrile (recristallisation difficile) (Rdt = 4,1 g).

F = 108-112 °C; $[\alpha]_D = +125°$; ($c = 0,48$).

Dérivé acétylé **6b** : on l'obtient par acétylation pyridinée et on le recristallise dans l'acétate d'éthyle.

F = 220-221 °C; $[\alpha]_D = -20°$; ($c = 0,44$).

IR ($CHCl_3$) : 3 450, 1 665 et 1 515.

Analyse $C_{31}H_{55}NO$:	Calc. % :	C 81,33	H 12,11
	Tr. :	81,10	12,04.

Dérivé benzyloxycarbonylé **6c** : on l'obtient par traitement avec le chloroformiate de benzyle dans la pyridine et on le recristallise dans le mélange éther/éther de pétrole.

F = 124-125 °C; $[\alpha]_D = -6°$ ($c = 0,23$).

Analyse $C_{37}H_{59}NO_2$:	Calc. % :	C 80,82	H 10,82	N 2,55
	Tr. :	80,56	10,97	2,93.

IR ($CHCl_3$) : 3 420 et 1 710.

On hydrogène une solution éthanolique (250 ml) du carbamate **6c** (3 g) en présence de palladium sur charbon (5 %; 600 mg) pendant 12 h à température ambiante. On filtre, évapore à sec et recristallise l'amine **6a** dans le mélange chloroforme/acétonitrile (Rdt = 1,9 g).

F = 108-112 °C.

Diméthyl-4,4 amino-3β (5α) cholestane **7a**.

On traite une solution d'oxime **5b** (4,5 g) dans l'éther anhydre (200 ml) par un excès de $LiAlH_4$ (2,5 g) en présence de chlorure d'aluminium (2,5 g). La réaction est instantanée et on isole le produit obtenu (3,8 g) de la manière habituelle.

On prépare une colonne de chromatographie longue et fine en utilisant de la silice (300 g) en suspension dans la *n*-butylamine. On élue cette colonne à l'éther de pétrole jusqu'à ce que tout l'excès de butylamine soit éliminé, on fixe alors le mélange à chromatographier (1,5 g) dans le minimum de benzène, et on

élue ensuite, par des mélanges éther/éther de pétrole, les produits principaux suivants :

— *diméthyl-4,4 amino-3α (5α)-cholestane* **6a** (155 mg).

F = 108-112 °C; $[\alpha]_D$ = + 120°; (*c* = 0,33).

— *diméthyl-4,4 amino-3β (5α)-cholestane* **7a** (920 mg).

F = 134-138 °C; $[\alpha]_D$ = + 18°; (*c* = 0,37);
après recristallisation dans le mélange chloroforme/acétonitrile. Cette amine est caractérisée sous forme de dérivés acétylé et benzyloxycarbonylé.

Dérivé acétylé **7b**.

On acétyle le mélange réactionnel obtenu par réduction de l'oxime **5b** par $LiAlH_4/AlCl_3$ (3,0 g), isole les produits formés de la manière habituelle, et chromatographie le mélange (3,2 g) sur une colonne de silice (250 g), en utilisant comme éluant des mélanges éther/éther de pétrole. On élue successivement les principaux produits suivants :

Le diméthyl-4,4 acétylimino-2,3β (5α)-cholestane **8b** (1,020 g), que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle.

F = 171-173 °C; $[\alpha]_D$ = + 96°; (*c* = 0,20).

Analyse $C_{31}H_{53}NO$: Calc. % : C 81,69 H 11,72 N 3,07
Tr. : 81,55 12,35 2,96.

IR ($CHCl_3$) : 3 380 (large) et 1 625.

Le diméthyl-4,4 acétamido-3α (5α)-cholestane **6b** (610 mg).

F = 220-221 °C.

Le diméthyl-4,4 acétamido-3β (5α)-cholestane **7b** (1,440 g) que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle.

F = 232-233 °C; $[\alpha]_D$ = — 8°; (*c* = 0,26).

Analyse $C_{31}H_{55}NO$: Calc. % : C 81,33 H 12,11 N 3,06
Tr. : 81,42 12,28 2,93.

IR ($CHCl_3$) : 3 440, 1 660, 1 505 et 1 305.

Dérivé benzyloxycarbonylé **7c**.

On traite le mélange de réduction de l'oxime **5b** par $LiAlH_4/AlCl_3$ (3,5 g) en solution pyridinique (100 ml) par un excès de chloroformiate de benzyle. On isole de la manière habituelle et on chromatographie sur une colonne de silice (300 g) en utilisant comme éluant des mélanges éther de pétrole-éther. On élue les deux produits principaux suivants :

Le *diméthyl-4,4 benzyloxycarbonylamino-3α (5α)-cholestane* **6c** (410 mg).
F = 124-125 °C.

Le *diméthyl-4,4 benzyloxycarbonylamino-3β (5α)-cholestane* **8c** (1,910 mg).

F = 156 °C; $[\alpha]_D$ = — 25°; (*c* = 0,37).

Analyse $C_{37}H_{59}NO_2$: Calc. % : C 80,82 H 10,82 N 2,55
Tr. : 81,06 11,09 2,27.

IR ($CHCl_3$) : 3 420 et 1 710.
On hydrogénolyse le carbamate précédent **8c** (3 g) en opérant comme pour le carbamate **6c**; on obtient l'amine **8a** (1,9 g).
F = 134-138 °C; $[\alpha]_D$ = + 15°; (*c* = 0,37).

Deutério-2α diméthyl-4,4(5α) cholestanone-3 **20**.

On agite 2 h à température ambiante une solution de l'alcool **9** (2,1 g) dans l'acide acétique (150 ml) avec une solution de $Cr_2O_7Na_2$, 2 H_2O (3,8 g) et d'AcONa (630 mg) dans un mélange d'eau (15 ml) et d'acide acétique (40 ml). Après isolement de la manière habituelle, on obtient la cétone **10a** que l'on recristallise dans l'acétone (1,8 g).
F = 103-104 °C.

Oxime **10b**.

On opère comme pour la cétone **5a**.
F = 206-207 °C.

Deutério-2α diméthyl-4,4 amino-3α(5α) cholestane **11a**.

L'hydrogénation catalytique de l'oxime deutériée **10b** (450 mg) dans les mêmes conditions que pour l'oxime non deutériée **5b** fournit l'amine **11a** (380 mg).
F = 108-112 °C.

Dérivé acétylé **11b**.

On opère comme pour le produit non deutérié **6b**.
F = 220 °C; $[\alpha]_D$ = — 18°; (*c* = 0,30).

Deutério-2β diméthyl-4,4 (5α)-cholestanone-3 **13a**.

On opère comme pour la cétone **10a**. L'alcool **1a** (2 g) fournit la cétone **13a** (1,9 g).
F = 103-104 °C.

Oxime **13b**.

On opère comme pour la cétone non deutériée **5a**.
F = 206-207 °C.

Deutério-2β diméthyl-4,4 amino-3α(5α) cholestane **14a**.

Dans les mêmes conditions que pour le produit non deutérié **5b**, l'hydrogénation catalytique de l'oxime **13b** (400 mg), fournit l'amine **14a** (330 mg).
F = 108-112 °C.

Dérivé acétylé **14b**.

On opère comme pour l'amine non deutériée **6a**.
F = 220 °C.

Deutério-2β diméthyl-4,4 benzyloxycarbonylamino-3β(5α) cholestane **15c**.

On réduit par $LiAlH_4/AlCl_3$ l'oxime **13b** (1 g) suivant le mode opératoire utilisé pour l'oxime non deutériée **5b**. On convertit le mélange réactionnel en carbamates qui sont séparés par chromatographie, et le carbamate **15c** (500 mg) est purifié par recristallisation.
F = 156 °C.

Deutério-2β diméthyl-4,4 amino-3β(5α) cholestane **15a**.

On hydrogénolyse le carbamate **15c** (500 mg) suivant la technique utilisée pour le carbamate non deutérié **6c** et obtient l'amine **15a** (300 mg).
F = 134-138 °C.

Dérivé acétylé **15b**.

On acétyle l'amine **15b** suivant le mode opératoire indiqué pour l'amine non deutériée **6a**.
F = 232-233 °C.

Désaminations nitreuses protiques.

On a utilisé pour toutes les désaminations un mode opératoire unique : on dissout l'amine dans un mélange chloroforme-acide acétique (80/20), chauffe la solution à 50 °C au thermostat et ajoute un excès de nitrite de *n*-butyle. Après 4 h, on évapore les solvants sous vide et isole de la manière habituelle. Le produit est alors filtré sur une colonne de silice; l'éther de pétrole élue les oléfines, le mélange éther de pétrole/éther (90/10) élue les acétates et les alcools, qui sont traités par $LiAlH_4$ en solution dans l'éther anhydre. Les alcools obtenus sont isolés de la manière habituelle. On chromatographie ensuite séparément, les oléfines d'une part, sur silice imprégnée de 10 % en poids de nitrate d'argent (19) et les alcools d'autre part, sur silice.

Désamination du diméthyl-4,4 amino-3α(5α) cholestane **6a**.

L'amine **6a** (5 g) conduit à un mélange réactionnel (4,8 g) qui, après séparation et réduction des acétates, donne des oléfines (2,25 g) et des alcools (2,35 g).

Par chromatographie du mélange d'oléfines, l'éther de pétrole élue successivement :

Le diméthyl-3,4 (5α)-cholestène-3 **23** (465 mg).

F = 106 °C; $[\alpha]_D$ = + 4°; (*c* = 0,82).
[Litt. (5, 9), F = 106 °C; $[\alpha]_D$ = + 1,4°].

L'isopropylidène-3 A-nor-(5α)-cholestane **20** (310 mg).

F = 98 °C; $[\alpha]_D$ = + 21°; (*c* = 0,70).
[Litt. (5), F = 98-99 °C; $[\alpha]_D$ = + 18,5°].

Le diméthyl-4,4(5α) cholestène-2 **18H** (880 mg).

F = 88-89 °C.
[Litt. (1), F = 88-89 °C.]

Un mélange d'oléfines (540 mg) dont le spectre IR présente une forte bande à 3 060 cm^{-1}. On ozonise une solution de ce mélange (400 mg) et de pyridine anhydre (3 ml) dans le chlorure de méthylène sec et exempt de HCl (30 ml) pendant 30 mn à — 70 °C. Après isolement des produits formés de la manière habituelle (350 mg), on chromatographie le mélange obtenu sur une colonne de silice (50 g) en utilisant comme éluant des mélanges éther de pétrole/éther. On élue successivement :

La méthyl-3β (5α)-cholestanone-4 **26** (208 mg).

F = 119-120 °C; $[\alpha]_D$ = + 28°; (*c* = 0,23).
[Litt. (5), F = 121 °C; $[\alpha]_D$ = + 37° (*c* = 0,31).]

La méthyl-3α (5α)-cholestanone-4 **27** (135 mg).

F = 98-99 °C; $[\alpha]_D$ = + 37°; (*c* = 0,32)
identifiée par comparaison avec un échantillon de synthèse, et par la nature des produits d'épimérisation en milieu basique (*vide infra*).

Par chromatographie du mélange d'alcools sur silice (200 g), on élue successivement avec des mélanges éther de pétrole/éther :

Le diméthyl-4,4(5α) cholestanol-3α **16a** (980 mg).

F = 144-146 °C.
[Litt. (11), F = 144-146 °C.]

L'[hydroxy-2' propyl-2']-3β A-nor (5α)-cholestane **19** (610 mg).

F = 101 °C.
[Litt. (3), F = 101,5-102,5 °C.]

Le diméthyl-4,4 (5α)-cholestanol-3β **17a** (610 mg).

F = 155-156 °C.
[Litt. (20), F = 155-156 °C].

Désamination du diméthyl-4,4 amino-3β (5α)-cholestane **8a**.

L'amine **8a** (7,8 g) conduit à un mélange réactionnel (7,1 g) qui, après filtration et réduction des acétates, donne des oléfines (2,10 g) et des alcools (4,80 g).

Par chromatographie du mélange d'oléfines, on élue successivement à l'éther de pétrole :

Le diméthyl-3,4 (5α)-cholestène-3 **23** (traces).

F = 105-106 °C; $[\alpha]_D$ = + 6°; (*c* = 0,85).

L'isopropylidène-3 A-nor-(5α)-cholestane **20** (265 mg).

F = 98 °C.

Le diméthyl-4,4 (5α)-cholestène-2 **18H** (traces).

F = 88-89 °C.

L'isopropényl-3β A-nor-(5α)-cholestane **21** (1,690 mg).

F = 75 °C; $[\alpha]_D$ = + 48°; (*c* = 0,21).
IR: 3 090, 1 640 et 880.

RMN:

2 H à 4,74 (singulet large Γ = 3,5).
1 H à 2,60 (massif non résolu Γ = 12).
3 H à 1,70 (singulet).

Analyse $C_{29}H_{50}$: Calc. % : C 87,36 H 12,64
Tr. : 87,16 12,34.

Acétyl-3β A-nor (5α) cholestane **30**.

On ozonise comme précédemment une solution de l'oléfine **21** (240 mg) et on isole de la manière habituelle. On recristallise *l'acétyl-3β A-nor-(5α)-cholestane* **30** (180 mg) dans le mélange éther/acétone (Rdt = 180 mg).

F = 87 °C; $[\alpha]_D$ = + 49°; (*c* = 0,13).
IR: 1 710 et 1 355.
RMN: 3 H à 2,08 (singulet).
[Litt. (3) : F = 88 °C; IR : 1 710 et 1 346).

Acétyl-3α A-nor (5α) cholestane **31**.

On chauffe au reflux sous atmosphère d'azote, pendant 1 h, une solution de cétone **30** (100 mg) dans le méthanol (30 ml) en présence de potasse (40 mg) et on isole de la manière habituelle. On recristallise *l'acétyl-3α A-nor (5α) cholestane* **31** (90 mg) dans le mélange éther/méthanol.

F = 81 °C; $[\alpha]_D$ = — 38°; (*c* = 0,18).
IR: 1 715 et 1 365.
RMN: 3 H à 2,17.
[Litt. (3) : F = 81 °C; IR : 1 720 et 1 367.]

Par chromatographie du mélange d'alcools sur une colonne de silice (500 g), on élue successivement par des mélanges éther de pétrole/éther :

Le diméthyl-4,4 (5α)-cholestanol-3α **16a** (1,90 g).

F = 144-146 °C.

L'[hydroxy-2' propyl-2']-3β A-nor (5α) cholestane **19** (1,180 g).

F = 101 °C.

Le diméthyl-3α,4β(5α) cholestanol-4α **36** (traces).

F = 140-141 °C
identifié par comparaison avec un échantillon authentique préparé par synthèse (*vide infra*).

Le diméthyl-4,4 (5α)-cholestanol-3β **17a** (1,150 g).

F = 155-156 °C.

L'hydroxyméthyl-2β diméthyl-4,4(5α) cholestane **34a** (traces).

F = 203-205 °C.
identifié par comparaison avec un échantillon authentique préparé par synthèse (*vide infra*).

Désaminations nitreuses aprotiques.

On procède comme pour la désamination protique, mais au lieu d'utiliser comme solvant le mélange chloroforme/acide acétique (80/20), on utilise le chloroforme pur additionné seulement d'un équivalent d'acide acétique par rapport à l'amine.

Désamination de l'amine **6a**.

L'amine **6a** (10 g) en présence d'acide acétique (1,445 g) fournit un mélange (9,1 g), qui conduit à des oléfines (5,60 g) et, après réduction des acétates, à des alcools (3,30 g).

La chromatographie sur silice imprégnée de nitrate d'argent (400 g) du mélange d'oléfine fournit :

Le méthylène-3,4β méthyl-4α (5α)-cholestane **22** (225 mg).

F = 68-70 °C; $[\alpha]_D$ = + 20°; (*c* = 0,25).
IR: 3 050, 3 020 et 1 000.
RMN: 3 H donnant un signal complexe entre 0 et 0,60.

Analyse $C_{28}H_{50}$: Calc. % : C 87,36 H 12,64
Tr. : 87,09 12,81.

Le diméthyl-3,4 (5α)-cholestène-3 **23** (352 mg).

F = 105-106 °C.

L'isopropylidène-3 A-nor-(5α)-cholestane **20** (510 mg).

F = 98 °C.

Le diméthyl-4,4 (5α)-cholestène-2 **18H** (2,260 g).

F = 88-89 °C.
Un mélange d'oléfines (2,150 g) dont le spectre IR présente une bande vers 3 060 cm^{-1}. On ozonise comme précédemment ce mélange (1 g), qui conduit à des cétones (0,8 g). Par chromatographie sur gel de silice (60 g), on élue successivement :

La méthyl-3β-3β (5α)-cholestanone-4 **26** (515 mg).

F = 119-120 °C.

La méthyl-3α (5α)-cholestanone-4 **27** (272 mg).

F = 98-99 °C.
La chromatographie sur silice (250 g) du mélange d'alcools fournit :

Le diméthyl-4,4 (5α)-cholestanol-3α **16a** (855 mg).

F = 144-146 °C.

L'[hydroxy-2' propyl-2']-3β A-nor (5α)-cholestane **19** (1,620 g).

F = 100-101 °C.

Le diméthyl-4,4 (5α)-cholestanol-3β **17a** (790 mg).

F = 155-156 °C.

Désamination de l'amine **7a**.

On opère comme pour l'amine **6a**.
L'amine **7a** (6 g) conduit à un mélange réactionnel (5,2 g), qui, après filtration et réduction des acétates, donne des oléfines (1,920 g) et des alcools (3,075 g).
Par chromatographie du mélange d'oléfines sur silice imprégnée de nitrate d'argent (180 g) l'éther de pétrole élue successivement :

L'isopropylidène-3 A-nor-(5α)-cholestane **20** (230 mg).

F = 97-98 °C.

Le diméthyl-4,4 (5α)-cholestène-2 **18H** (1,040 g).

F = 88-89 °C.
Un mélange d'oléfines (650 mg), que l'on ozonise comme précédemment. A partir de 450 mg, on obtient des cétones (390 mg). Par chromatographie sur silice (40 g), on élue successivement avec des mélanges éther de pétrole/éther :

La méthyl-3β (5α)-cholestanone-4 **62** (270 mg).

F = 119-120 °C.

L'acétyl-3β A-nor-(5α)-cholestane **30** (115 mg).

F = 87-88 °C.
Par chromatographie du mélange d'alcools sur colonne de silice (300 g), on élue successivement :

Le diméthyl-4,4 (5α)-cholestanol-3α **16a** (705 mg).

F = 144-146 °C.

L'[hydroxy-2' propyl-2']-3β A-nor-(5α) cholestane **19** (1,260 g).

F = 100-101 °C.

Le diméthyl-4,4 (5α)-cholestanol-3β **17a** (925 mg).

F = 155-156 °C.

Désamination protique et aprotique des amines deutériées.

On opère comme pour les amines non deutériées (solution chloroformique, acide acétique, nitrite de *n*-butyle, 50 °C). On isole la fraction oléfinique que l'on chromatographie sur silice imprégnée de nitrate d'argent. On ne recueille que le deutério-2 diméthyl-4,4 (5α)-cholestène-2 **18D** dont la teneur en deutérium est mesurée par spectrométrie de masse ainsi que celles des oximes amines de départ (sous forme d'acétamide).

Identification des produits de désamination.

Synthèse de la méthyl-3α (5α)-cholestanone-4 **27**.

Méthyl-3α méthylène-4 (5α)-cholestane **25**.

Préparé selon Kohen et Stevenson (12).
F = 126-128 °C.
[Litt. (4) : F = 126-129 °C].

Méthyl-3α (5α)-cholestanone-4 **27**.

On ozonise l'oléfine **25** (500 mg) suivant Biellmann et Ourisson (3).
Après filtration sur silice du mélange brut d'ozonolyse, on obtient la cétone **27** (380 mg).
F = 98-99 °C; $[\alpha]_D$ = + 37°; (*c* = 0,23).

Analyse $C_{29}H_{48}O$: Calc. % : C 83,93 H 12,18
Tr. : 83,81 12,35.

DC (*c* = 0,24) : 0 (330); — 1,15 (313); — 1,90 (304) minimum (Γ = 36); — 1,89 (295).

Épimérisation en milieu basique de la méthyl-3α (5α)-cholestanone-4 **27**.

On traite 24 h sous azote à température ambiante la méthyl-3α (5α)-cholestanone-4 **27** (790 mg) par une solution 0,5 N de méthanolate de potassium dans le méthanol (50 ml). Après isolement de la manière habituelle on chromatographie sur gel de silice le mélange obtenu. On élue successivement :

La méthyl-3β (5β)-cholestanone-4 **28** (63 mg).

F = 79-80 °C; $[\alpha]_D$ = + 39°; (*c* = 0,26).

Analyse $C_{28}H_{48}O$: Calc. % : C 83,93 H 12,08
Tr. : 83,96 12,13.

DC (*c* = 0,21) : 0 (335); — 0,25 (309); — 0,39 (300) minimum (Γ = 30); — 0,35 (292).

La méthyl-3α (5β)-cholestanone-4 **29** (28 mg).

F = 125-126 °C; $[\alpha]_D$ = + 22°; (*c* = 0,15).

Analyse $C_{28}H_{48}O$: Calc. % : C 83,93 H 12,08
Tr. : 83,69 12,10.

DC (*c* = 0,22) : 0 (325); — 0,75 (309); — 1,18 (300) minimum (Γ = 33); — 1,11 (293).

La méthyl-3β (5α)-cholestanone-4 **26** (525 mg).

F = 119-120 °C.

La méthyl-3α (5α)-cholestanone-4 **27** (144 mg).

F = 98-99 °C.

Synthèse des diméthyl-3,3 hydroxyméthyl-2 A-nor-(5α)-cholestane **34b** *et* **35b**.

Diméthyl-3,3 carboxy-2β A-nor-(5α)-cholestane **34b**.

Préparé selon (13).
F = 225-226 °C; $[\alpha]_D$ = + 10°; (*c* = 0,15).
[Litt. (13) : F = 225-227 °C; $[\alpha]_D$ = 13°].

Diméthyl-3,3 hydroxyméthyl-2β A-nor-(5α)-cholestane **34a**.

On traite une solution de l'acide **34b** (400 mg) dans l'éther anhydre (50 ml) par un excès d'aluminohydrure de lithium (500 mg). Après isolement de la manière habituelle et recristallisation dans le méthanol du produit formé, on obtient l'alcool **34a** (290 mg).
F = 204-205 °C; $[\alpha]_D$ = + 20°; (*c* = 0,22).

Analyse $C_{29}H_{52}O$: Calc. % : C 83,58 H 12,58
Tr. : 83,36 12,55.

RMN ($CDCl_3$) : 2 H à 2,68 (quintuplet).

Acétate.

F = 86-88 °C; $[\alpha]_D$ = + 7°; (*c* = 0,19).

Analyse $C_{31}H_{54}O_2$: Calc. % : C 81,16 H 11,87
Tr. : 81,01 11,80.

RMN ($CCCl_3$) :

3 H à 2,03 (singulet).
2 H à 6,13 (doublet J = 7).

Diméthyl-3,3 carboxy-2α A-nor-(5α)-cholestane **35b**.

Préparé selon (13).
F = 175-176 °C; $[\alpha]_D$ = + 10°; (*c* = 0,16).
[Litt. (13) : F = 175,5-177 °C; $[\alpha]_D$ = + 15,5°].

Diméthyl-3,3 hydroxyméthyl-2α A-nor-(5α)-cholestane **35a**.

On traite une solution de l'acide **35b** (160 mg) dans l'éther anhydre (20 ml) par un excès de $LiAlH_4$ (200 mg). Après traitement habituel, on recristallise l'alcool **35a** (1,0 mg) dans le méthanol.
F = 129 °C; $[\alpha]_D$ = + 23°; (*c* = 0,26).

Analyse $C_{29}H_{52}O$: Calc. % : C 83,58 H 12,58
Tr. : 83,31 12,47.

RMN ($CDCl_3$) : 2 H à 2,68 (triplet : J = 7).

Acétate.

F = 77-78 °C; $[\alpha]_D$ = + 25°; (*c* = 0,17).

Analyse $C_{31}H_{54}O_2$: Calc. % : C 81,16 H 11,87
Tr. : 80,94 11,74.

RMN ($CDCl_3$) :

2 H à 6,08 (doublet J = 7).
3 H à 2,02 (singulet).

Synthèse du diméthyl-3α,4β(5α) cholestanol-4α **36**.

Époxydation du méthyl-3α méthylène-4 (5α)-cholestane **25**.

On traite une solution de l'oléfine **25** (1 g) dans l'éther anhydre (100 ml) par un excès d'acide paranitroperbenzoïque (1 g). Après 48 h, on isole de la manière habituelle le mélange d'époxydes (0,9 g), qui est chromatographié sur une colonne de gel de silice (150 g), longue et fine (séparation délicate). On utilise comme éluant des mélanges éther de pétrole/benzène. On élue successivement :

L'époxyde α **37** (560 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.
F = 145 °C; $[\alpha]_D$ = — 2,5° (*c* = 0,20).

Analyse $C_{29}H_{50}O$: Calc. % : C 83,99 H 12,15
Tr. : 84,19 12,14.

IR: 3 050.
RMN: 2 H à 2,43 (système AB; J = 5).

L'époxyde β **38** (250 mg) que l'on recristallise trois fois dans le méthanol.
F = 98-100 °C; $[\alpha]_D$ = + 43°; (*c* = 0,14).

Analyse $C_{29}H_{50}O$: Calc. % : C 83,99 H 12,15
Tr. : 84,01 12,30.

IR: 3 050.
RMN: 2 H à 2,63 (système AB; J = 5).

Diméthyl-3α,4β (5α)-cholestanol-4α **36**.

On traite une solution de l'époxyde **37** (300 mg) dans l'éther anhydre (50 ml) par un excès de $LiAlH_4$ (500 mg) pendant 48 h à reflux. On isole le produit formé de la manière habituelle La diméthyl-3α,4β (5α)-cholestanol-4α **36** (250 mg) est recristallisée dans le méthanol.
F = 140-141 °C; $[\alpha]_D$ = — 11°; (*c* = 0,19).

Analyse $C_{29}H_{52}O$: Calc. % : C 83,58 H 12,58
Tr. : 83,45 12,48.

IR ($CHCl_3$) : 3 630.

Identification du méthylène-3,4β méthyl-4α(5α) cholestane **22**.

On traite une solution du cyclopropane **22** (50 mg) dans le cyclohexane (10 ml) à 50 °C par de l'hydrogène en présence de platine d'Adams (15 mg). Après 6 h, on filtre le catalyseur, évapore le solvant, et recristallise le diméthyl-4,4 (5α)-cholestane **33** (40 mg) dans l'acétone.
F = 84-85 °C.
[Litt. (3), F = 84-85 °C.]
On chauffe une solution du cyclopropane **22** (50 mg) dans le mélange chloroforme/acide acétique (10 ml) pendant 5 h à 50 °C. On isole le produit formé de la manière habituelle et après recristallisation dans l'acétone, il est identifié à l'hydrocarbure de départ **22**.

Bibliographie.

(1) J. Levisalles, J. C. Jacquesy et J. Wagnon, mémoire précédent.
(2) A. Abad, M. Allard et J. Levisalles, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 1236.
(3) J. F. Biellmann et G. Ourisson, *Bull. Soc. chim.*, 1960, p. 348; 1962, p. 331; — C. J. Shoppee et G. A. R. Johnston, *J. chem. Soc.*, 1961, p. 3261.
(4) J. Levisalles, J. C. N. Ma et J. P. Pete, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1126.
(5) J. Levisalles et J. P. Pete, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3747.
(6) J. Levisalles et J. P. Pete, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 2903.
(7) J. Levisalles et J. P. Pete, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 2912.
(8) C. W. Shoppee, D. E. Evans, H. C. Richards et G. H. R. Summers, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 1649.
(9) J. L. Beton, T. G. Halsall, E. R. H. Jones et P. C. Philipps, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 753.
(10) E. L. Eliel, *Rec. chem. Progr.*, 1961, **22**, 130.
(11) A. Lablache-Combier, J. Levisalles, J. P. Pete et H. Rudler, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.
(12) F. Kohen et R. Stevenson, *J. org. chem.*, 1965, **30**, 2268.
(13) M. Avaro et J. Levisalles, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 3173.
(14) T. Cohen et A. R. Danievski, *J. amer. chem. Soc.*, 1969, **91**, 533.
(15) E. H. White et D. J. Woodcock dans S. Patai. *The Chemistry of the amino Group*, Interscience Publishers, New-York, 1968, p. 440.
(16) L. Friedmann et J. H. Bayless, *J. amer. chem. Soc.*, 1969, **91**, 1790; — L. Friedmann, A. T. Jurewicz et J. H. Bayless, *J. amer. chem. Soc.*, 1969, **91**, 1795.
(17) J. F. Biellmann et J. P. Pete, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 675.
(18) B. Waegell et G. Ourisson, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 495; — C. Sandris et G. Ourisson, *Bull. Soc. chim.*, 1958, p. 1524.
(19) R. R. Sauers, *Chem. and Ind.*, 1960, p. 176; — B. De Vries, *Chem. and Ind.*, 1962, p. 1049; — C. B. Barrett, M. S. J. Dallas et F. B. Padley, *Chem. and Ind.*, 1962, p. 1050; — A. S. Gupta et S. Dev, *J. Chromatog.*, 1963, **12**, 189.
(20) Y. Mazur et F. Sondheimer, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 5220.

IMPRIMERIE DURAND, 28-LUISANT, FRANCE (1970)
Directeur : Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S